

Übertragung
der Iwanoff'schen Reaktion
auf die
 α -Naphthylelessigsäure,
Diphenylelessigsäure und
p-Methoxyphenylelessigsäure

(Auszug)

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Rudolf Rück
aus Königshofen
(Mittelfranken)

1956

Druck: Omnia-Drucke, Hans Müller K.G. Nürnberg - 1956

Als Dissertation genehmigt
von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen



Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1956
Dekan: Univ. Professor Dr. Th. Schneider
Berichterstatter: Dozent Dr. H. Fießelmann
Berichterstatter: Univ. Professor Dr. G. Hesse

A) Theoretischer Teil

Ausgehend von den Arbeiten von D. Iwanoff und Mitarbeitern (1-6), war es Ziel dieser Arbeit, sowohl den Kreis der Umsetzungen mit Chlormagnesium-natriumphenylacetat (Ia) zu erweitern, als auch den Nachweis zu erbringen, daß auch die α -Naphthylelessigsäure (II), Diphenylelessigsäure (III) und p-Methoxyphenylelessigsäure (IV) in Form ihrer Natriumsalze bereit sind, ihren in α -Stellung stehenden reaktionsfähigen Wasserstoff durch Umsetzung mit Isopropylmagnesiumchlorid (Va) gegen die MgCl-Gruppe auszutauschen. Die so entstehenden Grignard-Verbindungen (IIa, IIIa, IVa) konnten mit guten Ausbeuten zu Umsetzungen mit Aldehyden, Ketonen und arylaliphatischen Halogeniden benützt werden. Es wurde eine Reihe von substituierten β -Oxypropion- und β -Oxybuttersäuren, Äthylenen, Propenen und Indonen synthetisiert. Die Methode kann verallgemeinert und zur Synthese von Körpern benützt werden, von denen man aufgrund ihrer Konstitution oestrogene Wirksamkeit erwarten darf. Ein analoger, orientierender Versuch, Phenoxyessigsäure in Form ihres Natriumsalzes mit (Va) umzusetzen verlief negativ.

Bei der Umsetzung von (Ia) mit α -Tetralon (VI) entsteht die [1-Oxy-tetralyl-(1)]-phenylelessigsäure (XVI), die gegen Säure und Wärme empfindlich ist und in trans-1-Benzylidentetralin (XVIIa) übergeht. Der Versuch, (XVIIa) aus Benzylmagnesiumchlorid und (VI) darzustellen, ergibt cis-1-Benzylidentetralin (XVIIb). (XVIIa) und (XVIIb) geben mit Schwefel dehydriert 1-Benzyl-naphthalin, mit KMnO_4 oxydiert wieder (VI). Durch Kochen in Eisessig unter Zusatz von einem Tropfen konstant siedender HBr läßt sich (XVIIa) in (XVIIb) umlagern.

Bei der Umsetzung von (Ia) mit α -Bromnaphthalin konnten nur die Ausgangsstoffe isoliert werden.

Bei der Umsetzung von (Ia) mit Benzylchlorid (VII) erhielten wir die schon bekannte 1,2-Diphenylpropionsäure ⁷⁾.

Umsetzungen mit Phenylelessigsäure			
erhaltene Säure	Schmp. Ausbeute	Wasserabspaltung Decarboxylierung	Schmp. Ausbeute
[1-Oxy-tetralyl-(1)] -phenylelessigsäure (XVI)	153° (Z) 38,5%	trans-1-Benzyliden- -tetralin (XVIIa)	51° 91%
1,2-Diphenyl- propionsäure	89-90° 77%	—	—

Umsetzungen mit (II)

D. Iwanoff und G. Fchénitchny ⁶⁾ setzten (II) mit 2 Mol R-Mg-X um und erhielten durch die Reaktion dieser Grignard-Verbindung mit Benzophenon (XII) die 1-(α -Naphthyl)-2-oxy-2,2-diphenylpropionsäure (XVIII), für die sie einen Schmp. von 163-164° angaben. Wir stellten die Grignard-Verbindung (IIa) des Natriumsalzes her und setzten diese mit (XII) um. Dabei erhielten wir (XVIII), für die wir jedoch einen Schmp. von 177,5° feststellten. (XVIII) mit P₂O₅ in absol. Benzol gekocht, ergab das 2-(α -Naphthyl)-3-phenylindon-(1) (XIX).

Umsetzung von (IIa) mit Acetophenon (VIII) ergab die 1-(α -Naphthyl)-2-oxy-2-phenylbuttersäure (XX). Versuche, (XX) mit conc. H₂SO₄ oder wasserfreier HF in das 2-(α -Naphthyl)-3-methylindon-(1) überzuführen, ergaben dunkelrote, harzartige Produkte. Durch Kochen mit 85% iger Ameisensäure entstand aus (XX) durch Decarboxylierung und Wasserabspaltung das 1-(α -Naphthyl)-2-phenyl-propen-(1) (XXI). Reaktion von (XX) mit Diazomethan ergab den Methylester (XXII) vom Schmp. 120°. Umsetzungen von (IIa) mit (VI) und mit Benzaldehyd (IX) ergaben gelbe, viskose Massen, die nicht kristallin erhalten werden konnten.

Umsetzung von (IIa) mit Anisaldehyd (X) ergab die sehr instabile 1-(α -Naphthyl)-2-anisyl-hydracrylsäure (XXIII), die stets mir ihrem Zersetzungsprodukt 1-(α -Naphthyl)-2-anisyläthylen (XXIV) verunreinigt war.

Umsetzung von (IIa) mit p-Methoxyacetophenon (XI) ergab nicht die instabile 1-(α -Naphthyl)-2-oxy-2-anisylbutter-säure (XXV), sondern gleich ihr Zersetzungsprodukt, das 1-(α -Naphthyl)-2-anisyl-propen-(1) (XXVI).

Umsetzung von IIa mit 4,4'-Dimethoxybenzophenon (XIII) ergab nicht die erwartete 1-(α -Naphthyl)-2,2-dianisylhydracrylsäure (XXVII), sondern durch spontane Decarboxylierung und Wasserabspaltung 1-(α -Naphthyl)-2,2-dianisyläthylen (XXVIII).

Umsetzungen mit α -Naphthylessigsäure			
erhaltene Säure	Schmp. Ausbeute	Wasserabspaltung Decarboxylierung	Schmp. Ausbeute
1-(α -Naphthyl)-2-oxy-2-phenylbutter-säure (XX)	166° 81,5%	2-(α -Naphthyl)-3-methylindon-(1)	rotes Glas
		1-(α -Naphthyl)-2-phenylpropen-(1) (XXI)	71,5° 79%
1-(α -Naphthyl)-2-phenylhydracrylsäure	gelbes Glas	—	—
[1-Oxy-tetralyl-(1)]-phenylessigsäure	gelbes Glas	—	—
1-(α -Naphthyl)-2-anisylhydracrylsäure (XXIII)	unrein 147-148° 57,6%	1-(α -Naphthyl)-2-anisyläthylen (XXIV)	93,5° 85%
1-(α -Naphthyl)-2-oxy-2-anisylbutter-säure (XXV)	—	1-(α -Naphthyl)-2-anisylpropen-(1) (XXVI)	80,5° 10%
1-(α -Naphthyl)-2,2-diphenylhydracrylsäure (XVIII)	177,5° 57,9%	2-(α -Naphthyl)-3-phenylindon-(1) (XIX)	157-158° 98%
1-(α -Naphthyl)-2,2-dianisylhydracrylsäure (XXVII)	—	1-(α -Naphthyl)-2,2-dianisyläthylen (XXVIII)	143,5° 8,45%

Umsetzungen mit III

(III) wurde nach der in Organic Syntheses ⁸⁾ gegebenen Vorschrift dargestellt.

Die Umsetzungen von (IIIa) mit den Ketonen (VI), (VIII), (XI) und (XII) waren ergebnislos. Es wurden die nicht umgesetzten Ausgangsstoffe isoliert.

Umsetzung von (IIIa) mit (IX) ergab die 1,1,2-Triphenylhydracrylsäure (XXIX), die mit conc. H_2SO_4 , Polyphosphorsäure ⁹⁾ und wasserfreier HF Ringschluß zum roten 2,3-Diphenylindon-(1) (XXX) erleidet. Diesem muß eine Umlagerung zur schon bekannten ¹⁰⁾ 1,2,2-Triphenylhydracrylsäure (XXXI) vorausgehen, die das gleiche Indon ergibt. Zum Beweis stellten wir (XXXI) nach der Vorschrift von D. Iwanoff und Ch. Iwanoff ¹¹⁾ aus (Ia) und (XII) her. Dabei zeigte unsere Säure (XXXI) nicht den angegebenen Schmp. von 186-187°, sondern einen solchen von 210°, wobei die Analysenwerte für die 1,2,2-Triphenylhydracrylsäure stimmten. Wir können deshalb der Meinung Iwanoffs, daß die bei 210° schmelzende Substanz die 1,2,2-Triphenylacrylsäure sei, nicht zustimmen. (XXX) und Indon aus (XXXI) waren identisch. Die Umsetzung von (IIIa) mit (X) ergab die 1,1-Diphenyl-2-anisylhydracrylsäure (XXXII), die mit conc. H_2SO_4 neben dem Ringschluß zum Indon auch Sulfurierung erleidet. Mit wasserfreier HF entsteht das 2-Phenyl-3-anisylindon-(1) (XXXIII), das schon C.F. Koelsch ¹²⁾ auf anderem Weg dargestellt und dessen Konstitution von ihm bewiesen wurde. Durch Kochen mit 85% iger Ameisensäure entsteht aus (XXXII) das schon beschriebene ¹³⁾ 1,1-Diphenyl-2-anisyläthylen (XXXIV).

Umsetzungen mit Diphenylelessigsäure			
erhaltene Säure	Schmp. Ausbeute	Wasserabspaltung Decarboxylierung	Schmp. Ausbeute
1,1,2-Triphenylhydracrylsäure XXIX	146° 93,7%	2,3-Diphenylindon-(1) (XXX)	151-152° 42,3%
1,1-Diphenyl-2-anisylhydracrylsäure (XXXII)	134° 91%	2-Phenyl-3-anisylindon-(1) (XXXIII)	115° 63,5%
		1,1-Diphenyl-2-anisyläthylen (XXXIV)	80,5° 73,3%

Umsetzungen mit IV

IV wurde durch eine Willgerodt-Reaktion nach der Methode von Schwenk und Bloch ¹⁴⁾ aus (XI) dargestellt.

(IVa) reagierte mit (X) unter Bildung der sehr zersetzlichen 1,2-Dianisylhydracrylsäure (XXXV), die leicht CO₂ und Wasser verliert und in das bekannte ¹⁵⁾ 4,4'-Dimethoxystilben (XXXVI) übergeht. (XXXV) wurde bisher nicht analysenrein erhalten.

Umsetzung von (IVa) mit (XI) ergab die 1,2-Dianisyl-2-oxybuttersäure (XXXVII), die mit conc. H₂SO₄ Cyclodehydratation erleidet und in das 2-Anisyl-3-methyl-6-methoxy-indon-(1) (XXXVIII) übergeht. Beim Kochen mit 85% iger Ameisensäure entsteht aus (XXXVII) das 1,2-Dianisylpropen-(1) (XXXIX).

Umsetzung von (IVa) mit (VI) ergab 1-Anisylidentetralin (XL), da die gebildete [1-Oxy-tetralyl-(1)]-p-methoxyphenylelessigsäure (XLI) nicht faßbar war.

Umsetzung von (IVa) mit (XIV)⁺ ergab die schon beschriebene ¹⁶⁾ 1,2-Dianisylvaleriansäure (XLII), die in einem kristallinen und einem nicht kristallinen Anteil anfällt. Wir stellten mit Diazomethan den Methylester vom nicht kristallinen Anteil her, für den wir in Übereinstimmung mit ¹⁶⁾ den Schmelzpunkt 93-94,5° angeben können. Die Verseifung desselben ergab jedoch im Widerspruch zu ¹⁶⁾ nicht die isomere Säure vom Schmp. 163-164,5°, sondern den Schmp. 180° der kristallinen Säure. Burckhalter und Sam ¹⁷⁾ konnten die isomere Säure auch nicht finden.

Abschließende Betrachtung: II, III und IV sind bereit, ihren in α -Stellung stehenden reaktionsfähigen Wasserstoff gegen die MgCl-Gruppe auszutauschen. Die aus den Natriumsalzen der Säuren entstehenden Grignard-Verbindungen (IIa, IIIa und IVa) sind reaktionsfreudig, IIIa konnte bisher nur mit Aldehyden umgesetzt werden. IVa ermöglicht auf einem leicht gangbaren Weg - vor allem durch Reaktionen mit p-methoxysubstituierten Verbindungen - die Herstellung von Substanzen, die in enger Beziehung zu den bekannten Oestrogenen Stilboestrol und Hexoestrol stehen.

+) XIV = Anetholhydrobromid

Umsetzungen mit p-Methoxyphenylessigsäure			
erhaltene Säure	Schmp. Ausbeute	Wasserabspaltung Decarboxylierung	Schmp. Ausbeute
1,2-Dianisylhydracryl- säure (unrein) (XXXV)	ca. 108-110° 73,5%	4,4'-Dimethoxystilben (XXXVI)	208° 91,5%
1,2-Dianisyl-2-oxy- -buttersäure (XXXVII)	166° 66,5%	2-Anisyl-3-methyl- 6-methoxy-indon-(1) (XXXVIII)	152° 82,7%
		1,2-Dianisylpropen-1 (XXXIX)	120,5° 89,5%
[1-Oxy-tetralyl-(1)] -p-methoxyphenyl- essigsäure (XII)	nicht faßbar	1-Anisylidentetralin (XI)	77,5° 21,3%
1,2-Dianisyl- -valeriansäure (XLII)	180° 82,8%	—	—

B) Experimenteller Teil +)

XVI 2-Literdreihalskolben, Rückflußkühler, Schlifführer, Tropftrichter. 9,6 g (0,4 Mol) Magnesium, Rk. mit 10 ml (V) + 50 ml Ä. in Gang bringen. 300 ml Ä. zugeben, Rk. muß weiter laufen, 36,4 g (0,23 Mol) Na-phenylacetat (3 Std. bei 130° getrocknet) zufügen und restliche 32 g (0,41 Mol) (V) in 100 ml Ä. zutropfen. 4 Std. Rückfluß. Unter Kühlung 39,4 g (0,27 Mol) (VI) in 100 ml Ä. zutropfen. 5 Std. Rückfl. Unter Eiskühlung mit 200 ml 10% H₂SO₄ zersetzen. Mit 10% Na₂CO₃-lsg. saure Bestandteile aus Ä. durch Ansäuern wieder ausfällen. Durch dreimaliges Auskochen mit Wasser nicht umgesetzte (I) ent-

+) Abkürzungen wie im Chemischen Zentralblatt

fernen. Umkrist. aus A. farbl. Blättchen, F. 153°(Z).
Ausbeute: 38,5%.

- XVIIa XVI mit 85% HCOOH kochen, in Wasser gießen. Aus Methanol farbl. Nadeln, F. 51°, Ausb. 91%
Mit conc. H₂SO₄ gelbe Halochromie.
- XVIIb Grignard-Reakt. von 1,22 g Mg, 6,5 g (VII), 7 g (VI). Wasserabspaltg. mit P₂O₅ in abs. C₆H₆. Kp. 190-200°/15 mm. Aus Methanol farbl. Blättchen F. 33°. Ausb. 72,6%.
- XVIII Analog XVI aus 7,2 g Mg, 31,2 g (0,15 Mol) getr. Na-salz von (II) u. 40 ml (V), dazu 36,4 g (0,20 Mol) (XII). Aus Methanol farbl. Nadeln, F. 177,5°. Ausbeute: 57,9%. Mit conc. H₂SO₄ smaragdgrüne Halochromie. Na-salz in 10% Sodalösg. wenig lösl.
- XIX XVIII 4 Std. mit P₂O₅ in absol. C₆H₆ gekocht. Aus Butanol zinnoberrote Sternchen, F. 157 - 158°. Ausbeute 98%.
- XX Analog XVI aus 9,6 g Mg, 47,8 g (II-Na), 50 ml (V) und 32,4 g (VIII). 81,5% Ausbeute, aus CCl₄ farbl. Nadeln, F. 166°.
- XXI XX mit 85% HCOOH kochen, in H₂O gießen. Ausbeute 79%, aus Methanol farbl. Nadeln, F. 71,5°. Mit conc. H₂SO₄ keine Veränderung.
- XXII XX in Ä. mit Überschuß Diazomethan versetzt. Ausbeute 57,5%, farbl. Kristalldrusen aus Methanol, F. 120°. Mit conc. H₂SO₄ schmutzig-grüne Färbung, mit Wasser verdünnt: goldgelbe Lösung.
- XXIII Analog XVI aus 2,4 g Mg, 20 ml (V), 16,6 g (II-Na) und 13,6 g (X). Ausbeute 57,6%, zersetzliches Produkt, stets mit XXIV verunreinigt. F. ca. 147-148°. Mit conc. H₂SO₄ momentane Rotfärbung, die nach Gelb übergeht.
- XXIV XXIII mit 85% HCOOH kochen, abkühlen. F. 93,5°, Ausbeute 85%, dünne, glitzernde Blättchen. Mit conc. H₂SO₄ violettrote Halochromie, die nach wenigen Sekunden konstant blaugrün wird.
- XXV Analog XVI aus 2,4 g Mg, 20 ml (V), 16,6 g (II-Na) und 15 g (XI). Nicht faßbar, geht über in XXVI.

- XXVI Entsteht beim Aufarbeiten der Grignard-Reaktion
XXV. Ausbeute 10%, aus Methanol farbl. Nadeln
F. 80,5°. Mit conc. H_2SO_4 dunkelrote Halochromie.
- XXVII Analog XVI aus 7,2 g Mg, 40 ml (V), 41,6 g (II-Na)
und 19 g (XIII). Nicht faßbar, geht über in XXVIII.
- XXVIII Entsteht beim Aufarbeiten der Grignard-Reaktion
XXVII. Ausbeute 8,45%, aus Methanol dünne, sechs-
eckige, stark lichtbrechende Blättchen, F. 143,5°. Mit conc. H_2SO_4 tief blutrote Halochromie.
- XXIX Analog XVI aus 2,4 g Mg, 20 ml (V), 14 g (III-Na)
und 10,6 g (IX). Ausbeute 93,7%, aus 50% Äthanol
farblose Nadeln, F. 146°. Mit conc. H_2SO_4 smaragd-
grüne Halochromie.
- XXXI XXXIX mit conc. H_2SO_4 verreiben, in Eiswasser ein-
gießen. Mit Butanol ausschütteln. Aus Butanol ru-
binrote, unregelmäßige Kristalle, F. 151°. Aus-
beute: 42,3%.
- XXXII Analog XVI aus 2,4 g Mg, 20 ml (V), 14 g (III-Na)
und 13,6 g (X). 91% Ausbeute, aus CCl_4 , danach 50%
Äthanol farbl. Kristalldrusen, F. 134°.
- XXXIII XXXII mit wasserfreier HF übergießen und HF ab-
dunsten lassen. Benzolische Lösung mit Al_2O_3 chro-
matographisch reinigen. Aus Butanol dicke, granat-
ähnliche Kristalle, F. 115°. Ausbeute 63,5%.
- XXXIV XXXII mit 85% Ameisensäure kochen, in H_2O gießen.
Aus Eisessig farbl. Kristalle, F. 80,5°. Ausbeute
73,3%.
- XXXV Analog XVI aus 2,4 g Mg, 20 ml (V), 13 g (IV-Na)
und 13,6 g (X). Ausbeute 73,5%, farblose Spieße,
nicht rein erhältlich, da zersetzlich und mit
XXXVI verunreinigt. Roh-F. 108-110°.
- XXXVI XXXV mit 85% $HCOOH$ kochen, abkühlen. Perlmutter-
glänzende Blättchen, F. 208°, Ausbeute 91,5%.
- XXXVII Analog XVI aus 4,8 g Mg, 30 ml (V), 28,2 g (IV-Na)
und 30 g (XI). 66,5% Ausbeute, aus Äthanol farbl.
rechteckige Blättchen, F. 166°.
- XXXVIII XXXVII mit conc. H_2SO_4 verreiben und in Eiswasser
eingießen. Mit Butanol ausschütteln. Aus Methanol
feine, kupferglänzende Nadelchen, F. 152°, Ausbeute
82,7%.

- XXXIX XXXVII mit 85% HCOOH kochen, in Wasser gießen. Aus Methanol farbl. dünne Blättchen, F. 120,5°. Ausbeute 89,5%. Mit conc. H₂SO₄ orange Halochromie.
- XLI Analog XVI aus 9,6 g Mg, 50 ml (V), 28,2 g (IV-Na) und 36,5 g (VI). Nicht isolierbar, geht sofort in XL über.
- XL Entsteht spontan aus obiger Grignard-Reaktion. Ausbeute 21,3%. Aus Methanol breite, farbl. Nadeln, F. 77,5°. Mit conc. H₂SO₄ dunkelrote Halochromie.
- XLII Analog XVI aus 7,2 g Mg, 40 ml (V), 28,2 g (IV-Na) und 45,6 g Anetholhydrobromid. Aus Methanol farbl. Kristalldrusen, F. 180°, Ausbeute 82,2%.

Literaturzusammenstellung

- 1) D. Iwanoff u. A. Spassoff, Bull.Soc.Chim.France(4)49,19
- 2) D. Iwanoff u. A. Spassoff, " " " " (4)49,371(1931)
- 3) D. Iwanoff u. A. Spassoff, " " " " (4)49,377(1931)
- 4) D. Iwanoff u. N.I.Nicoloff, " " " " (4)51,1325(1932)
- 5) D. Iwanoff u. N.I.Nicoloff, " " " " (4)51,1331(1932)
- 6) D. Iwanoff u. G.Pchénitchny, " " " " (5)1,223(1934)
- 7) W.v.Miller u. G.Rohde,Ber.dtsch.chem.Ges.25,2018(1892)
- 8) Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 224 (1948)
- 9) O.Dann u. W.D.Arndt, Liebigs Ann. 587, 38 (1954)
- 10)E.Paternò u. G.Chieffi, Gazz.chim.ital.40,II,323(1910)
- 11)D.Iwanoff u. Ch.Iwanoff, Annuaire Faculté Sciences
Université Sofia 44,II,121(1947/48)
- 12)C.F. Koelsch, J. Amer.Chem.Soc. 54, 2487 (1932)
- 13)H. Staudinger u. N. Kon, Liebigs Ann. 384, 91 (1911)
- 14)E. Schwenk u. E. Bloch, J.Amer.Chem.Soc.64,3051(1942)
- 15) H. Wiechell, Liebigs Ann. 279, 341 (1891)
- K. Kopp, Ber. dtsch. chem. Ges. 25,603 (1892)
- 16)J.H.Hunter u. J.Korman,J.Amer.Chem.Soc.70,3424(1948)
- 17)J.H.Burckhalter u. J.Sam, J.Amer.Chem.Soc.74,187(1952)

L e b e n s l a u f

Am 9. Februar 1924 wurde ich als Sohn des Lehrers Hans Rück und seiner Ehefrau Carolina, geb. Sauber in Königshofen, Landkreis Dinkelsbühl (Mittelfranken) geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule Frankenhofen trat ich am 1. April 1934 in das Progymnasium Oettingen/Ries ein, das ich schon nach einem Jahr verließ, um an das Realgymnasium Nürnberg überzutreten. Dort machte ich im Februar 1942 das Abitur und rückte am 1. April 1942 als Freiwilliger zur Kriegsmarine ein. Am 2. Mai 1945 fiel ich als Leutnant d.R. in englische Gefangenschaft. Am 28. August 1946 entfloh ich aus dem Kriegsgefangenenlager 305 in Ägypten.

Mit dem Wintersemester 1946/47 begann ich an der Universität Erlangen das Chemiestudium, erhielt aber erst im Wintersemester 1948/49 einen Arbeitsplatz zugeteilt. Im Dezember 1951 legte ich das Diplomchemiker-Vorexamen und im November 1953 das Diplomchemiker-Hauptexamen ab. Vom Januar 1954 bis Februar 1956 war ich mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

